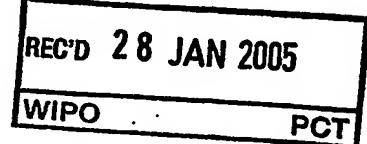




IB/2004/03151

SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT  
CONFÉDÉRATION SUISSE  
CONFEDERAZIONE SVIZZERA



**Bescheinigung**

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

**Attestation**

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

**Attestazione**

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

**DOCUMENT DE PRIORITÉ**

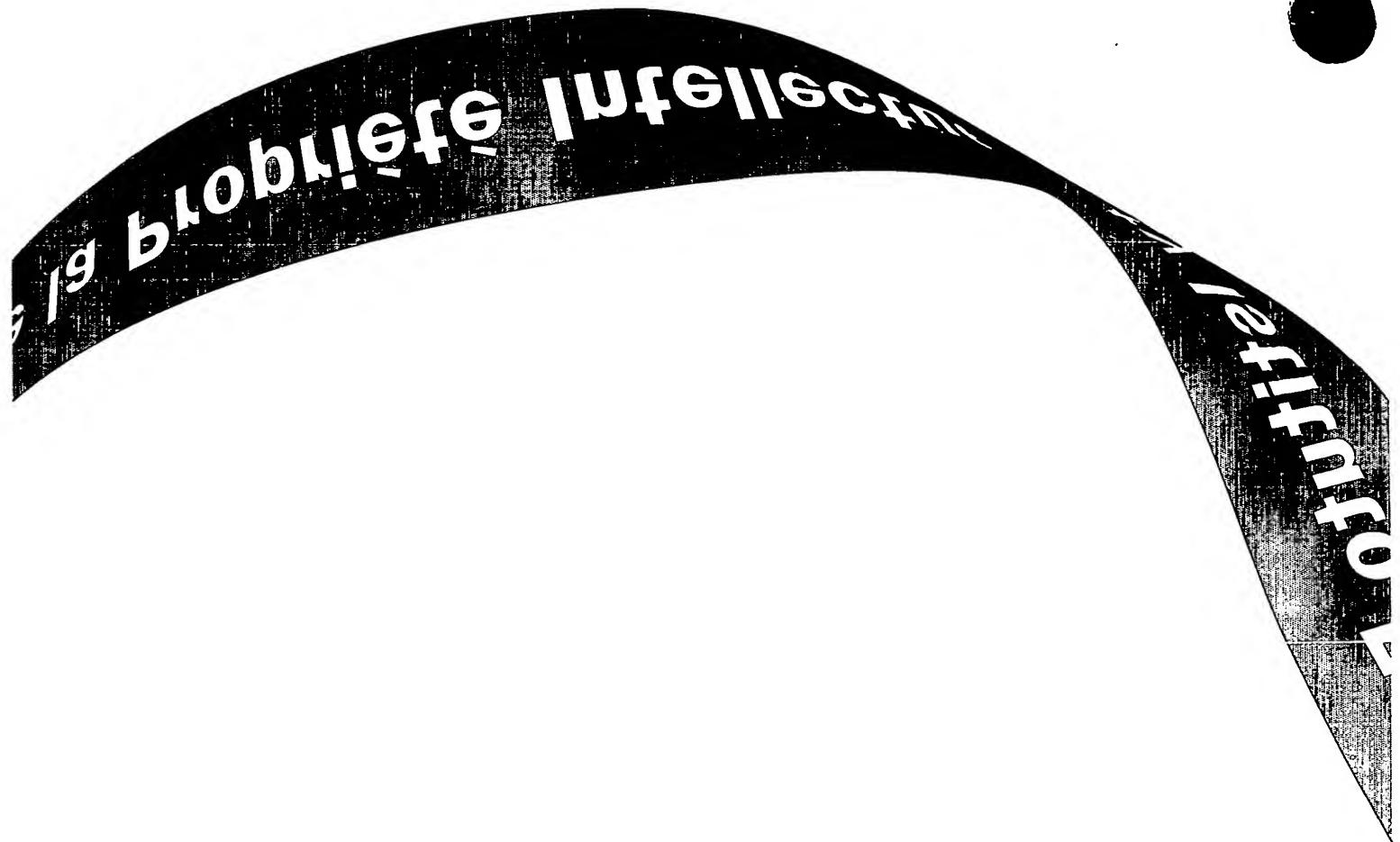
Bern, 8. DEZ. 2004

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren  
Administration des brevets  
Amministrazione dei brevetti

Heinz Jenni



**Certificat de dépôt pour la demande de brevet no 01664/03 (Art. 46 al. 5 OBI)**

L'Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle accuse réception de la demande de brevet Suisse  
dont le détail figure ci-dessous.

Titre:  
Dispositif et procédé pour la fabrication de particules.

Requérant:  
DEBIO RECHERCHE PHARMACEUTIQUE  
146, Route du Levant  
1920 Martigny

Date du dépôt: 01.10.2003 ✓

Classement provisoire: A61K, B01J

Dispositif et procédé pour la fabrication de particules

L'invention concerne un dispositif pour la fabrication de microparticules  
5 ou de nanoparticules ainsi que sa mise en œuvre dans un procédé de  
fabrication desdites particules.

Il est connu de réaliser des microparticules et des nanoparticules par la  
mise en œuvre de procédés dans lesquels une phase organique est  
10 mélangée à une phase aqueuse. La réalisation de nanoparticules et de  
microparticules industriellement, pose un problème du fait de leur petite  
taille. Différents procédés et mises en œuvre de dispositifs pour la  
réalisation de microparticules et de nanoparticules sont décrits dans la  
littérature. Il est notamment connu d'utiliser des techniques telles que la  
15 nébulisation dans un courant d'air chaud (spray -drying) ou froid (spray -  
cooling), la séparation de phase, l'émulsion-extraction de solvant,  
l'émulsion -évaporation de solvant ou encore des fluides supercritiques.

Par ailleurs, avec les techniques couramment utilisées, il est notamment  
20 difficile d'obtenir des particules de formes régulières et de tailles  
homogènes. De plus, des difficultés lors de l'étape d'isolation de telles  
particules, notamment, par filtration ou par tamisage, ne permettent pas  
d'optimiser le rendement de fabrication.

25

EP 0471 036 décrit un procédé de fabrication de nanoparticules et de  
microparticules dans lequel, dans un homogénéisateur de type Silverson,  
une phase organique est dispersée dans un milieu saturé en solvant  
identique à celui contenu dans ladite phase organique, de manière à  
30 former une première émulsion huile dans l'eau. Cette émulsion, constituée  
de micro-gouttes, est transférée aussi rapidement que possible dans un  
milieu permettant d'extraire 20 à 30% du solvant contenu dans les micro-

gouttes. Cette seconde étape permet d'obtenir des microparticules et nanoparticules durcies. Par ailleurs, le problème rencontré avec ce procédé est qu'il faut adapter l'équipement en fonction des quantités de la phase organique de départ.

5

WO 98/35654 décrit un procédé en continu pour la fabrication de microparticules. Avec le dispositif utilisé, le procédé ne permet pas d'obtenir des particules de taille définie et de forme régulière. En effet, le positionnement des entrées des phases et celui de la sortie du 10 compartiment d'homogénéisation sont tels que un volume d'air occupe en partie le compartiment d'homogénéisation tout au long de la phase d'homogénéisation et de ce fait des turbulences se créent dans le compartiment entraînant la formation de particules de forme irrégulières.

15 Les problèmes rencontrés par le passé ont pu être résolus par le dispositif selon l'invention et sa mise en œuvre dans un procédé en continu pour la fabrication de nanoparticules ou de microparticules selon l'invention.

20 L'un des buts de la présente invention est donc de proposer un dispositif permettant un contrôle de la taille du produit fini et permettant, ainsi, de réaliser en continu aussi bien des nanoparticules que des microparticules de forme régulière.

25 Un autre but de la présente invention est d'optimiser un procédé de fabrication de nanoparticules ou de microparticules en mettant en œuvre le dispositif selon l'invention de manière à réaliser rapidement et en continu des nanoparticules ou des microparticules de forme régulière, solides et individualisées.

30 Un des objets de la présente invention est un dispositif comprenant un compartiment d'homogénéisation, comprenant lui-même un système de remplissage, un système de rotor / stator et un moyen de sortie, pour la

fabrication en continu de microparticules ou de nanoparticules à partir, au moins, d'une phase aqueuse et d'une phase organique.

5 Un autre objet de la présente invention est un procédé de fabrication de microparticules ou de nanoparticules mettant en œuvre ledit dispositif.

De plus, dans la suite de la description, on emploiera l'expression « un système de rotor / stator » pour désigner un système constitué d'une pièce fixe, « le stator », dans laquelle est emboîtée une pièce mobile, « le 10 rotor ». Dans un mode particulier de l'invention, « le rotor » et le « stator » sont munis de dents permettant, par rotation, le mélange de différentes substances et leur homogénéisation.

15 On emploiera l'expression « dents du rotor » pour désigner les parties saillantes du rotor et du stator.

On emploiera, dans la suite de la description, l'expression « compartiment d'homogénéisation » pour désigner l'enceinte fermée dans laquelle les phases sont mises en contact et se mélangent de manière homogène.

20 Dans la suite de la description, on utilisera l'expression « perforations » pour désigner des trous de taille inférieure ou égale 1 mm.

25 Dans la suite de la description, on emploiera l'expression « canule » pour désigner un conduit permettant le passage de substances.

On emploiera, dans la suite du texte, l'expression « substance active » pour désigner une substance ayant au moins une caractéristique pharmaceutique.

On emploiera, dans la suite du texte, l'expression « solvant » pour désigner le milieu organique dans lequel on solubilise un ou plusieurs polymères.

5 On emploiera l'expression « polymère », dans la suite du texte, pour désigner la matrice constituée d'unités polymérisées jouant le rôle d'agent contrôlant la libération des substances actives.

On emploiera l'expression « récipient tampon » pour désigner le récipient  
10 Placé en sortie du compartiment d'homogénéisation dans le but de recueillir un volume suffisant de suspension de particules, permettant d'amorcer une pompe pour la filtration ou l'ultrafiltration des particules.

On emploiera l'expression « phase aqueuse » pour désigner la phase externe composée au moins d'eau et de surfactant permettant l'extraction  
15 du solvant organique et le durcissement des particules.

On emploiera l'expression « surfactant » pour désigner la substance ajoutée dans la phase aqueuse permettant de stabiliser l'émulsion.  
20

On emploiera l'expression « phase organique » pour désigner la solution ou la suspension ou l'émulsion comprenant au moins un polymère et une substance active.

25 La présente invention concerne un dispositif pour la fabrication en continu de microparticules ou de nanoparticules à partir au moins d'une phase aqueuse et d'une phase organique, constitué par un compartiment d'homogénéisation (1) comprenant au moins une entrée (2) pour délivrer la phase organique, une entrée (3) pour délivrer la phase aqueuse, un système mélangeur (4) et une sortie (5), caractérisé en ce que  
30 a) l'entrée (2) est une canule pour délivrer la phase organique et est positionné coaxialement à l'axe dudit système mélangeur (4),

- b) l'embout (6) de ladite canule est dans un volume (A) délimité par le système mélangeur (4) dans le compartiment d'homogénéisation (1),
- c) l'embout (7) de l'entrée (3) est dans le volume (B) délimité entre la paroi (8) du compartiment d'homogénéisation (1) et l'extrémité (9) du système mélangeur (4), et
- d) la sortie (5) est dans la paroi supérieure du compartiment d'homogénéisation.

Dans le dispositif selon la présente invention, l'entrée (2) et la sortie (5)  
10 sont positionnées de telle manière que l'on puisse éviter un excès d'entrée  
d'air dans le compartiment d'homogénéisation afin d'éviter la formation  
de particules déformées.

Dans le dispositif selon la présente invention, l'entrée (2) est une canule  
pour délivrer la phase organique et l'entrée (3) pour délivrer la phase  
15 aqueuse sont disposées de telle manière que ces deux phases sont  
délivrées simultanément et de manière homogène dans le compartiment  
d'homogénéisation (1).

De plus, pour favoriser une bonne dispersion de la phase organique dans  
20 la phase aqueuse, l'embout (6) de ladite canule est dans un volume (A)  
délimité par le système mélangeur (4) dans le compartiment  
d'homogénéisation (1) et l'embout (7) de ladite entrée (3) est dans un  
volume (B) délimité entre la paroi (8) du compartiment d'homogénéisation  
(1) et l'extrémité (9) du système mélangeur (4).

25 De préférence, dans le dispositif selon l'invention, la canule est fermée ou  
non à son embout (6) et présente des perforations (10), de manière à  
favoriser une dispersion fine de la phase organique dans la phase aqueuse,  
dans le compartiment d'homogénéisation (1).

Les perforations (10) se trouvent sur la partie finale de la canule entrant dans le volume (A). Elles peuvent être sur une ou plusieurs rangées ou de manière aléatoire.

- 5 Dans un mode de réalisation du dispositif selon l'invention, le nombre de perforations est au minimum de 1 à 5. Dans un mode avantageux de réalisation, le nombre est de 1 à 10 et dans un mode encore plus avantageux, le nombre est de 1 à 20.
- 10 Les perforations (10) peuvent être obtenues mécaniquement par perforation de la paroi de la canule à l'aide d'un micro-foret ou d'un laser, par exemple.
- 15 On peut également utiliser une canule dont la partie finale se trouvant dans le volume (A), est dans un matériel comme, par exemple, du verre fritté ou de la maille métallique. On a ainsi une canule dont la partie finale a une multitude de perforations (10) pouvant être de dimension inférieure à 0,01 mm.
- 20 Les perforations (10) peuvent être de 0,01 mm à 1 mm. De préférence, les perforations (10) sont de 0,01 mm à 0,9 mm et de manière encore plus préférée de 0,01 mm à 0,7 mm. Le choix de la dimension des perforations permet également d'optimiser la dispersion de la phase organique dans la phase aqueuse dans le compartiment d'homogénéisation (1), mais,
- 25 surtout, d'optimiser l'exactitude de la taille souhaitée des nanoparticules ou des microparticules.

Dans le dispositif selon l'invention, la vitesse tangentielle du système mélangeur (4) est de 1,5 m/s à 50 m/s et de manière préférée de 2,5 m/s à

30 41 m/s.

Dans un mode de réalisation de l'invention, le système mélangeur (4) est un rotor (11) / stator (12).

Le système rotor (11) / stator (12) peut comprendre au moins une rangée 5 de dents (13) et l'espacement (14) entre les dents (13) peut être de 1 à 4 mm. Plus l'espacement est petit, plus il est aisé de réaliser des particules de petite taille. A l'inverse, plus l'espacement est grand, plus il est aisé de réaliser des particules de taille plus grande.

10 De préférence, les dimensions du système de rotor (11) / stator (12) sont telles que ledit système occupe 4% à 40% du volume du compartiment d'homogénéisation (1).

15 La présente invention a également pour objet un procédé en continu de fabrication de microparticules ou de nanoparticules mettant en œuvre le dispositif selon l'invention.

Ledit procédé est tel que l'on délivre simultanément une phase organique comprenant au moins une substance active, un polymère et un solvant par 20 l'entrée (2) qui est une canule et une phase aqueuse comprenant au moins un surfactant par l'entrée (3) dans le compartiment d'homogénéisation (1) dans lequel le système mélangeur (4) a une vitesse tangentielle de 1,5 m/s à 50 m/s permettant simultanément la formation d'une émulsion desdites phases et l'extraction du solvant contenu dans la phase organique, de 25 manière à obtenir une suspension de particules à partir de laquelle on isole les nanoparticules ou les microparticules.

De préférence, dans le procédé selon l'invention mettant en œuvre ledit dispositif, la vitesse tangentielle du système mélangeur (4) est de 1,5 m/s à 30 50 m/s et au moins de 2,5 m/s à 41 m/s.

De préférence, dans le procédé selon l'invention, le système mélangeur (4) est un système rotor (11) / stator (12).

Dans un mode préféré du procédé selon l'invention, on délivre la phase organique par la canule qui est fermée ou non à son embout (6) et qui présente des perforations (10), de manière à disperser de manière radiale ladite phase dans la phase aqueuse dans le compartiment d'homogénéisation (1).

Pour isoler les nanoparticules ou les microparticules à partir de la suspension de particules, on peut évacuer ladite suspension par la sortie (5) du compartiment d'homogénéisation (1) puis effectuer une filtration directe ou tangentielle. On peut également effectuer une sedimentation simple ou forcée à l'aide d'un dispositif de type centrifugation en continu ou essoreuse, après évacuation de ladite suspension par la sortie (5) du compartiment d'homogénéisation (1).

Dans un mode réalisation du procédé selon l'invention pour la fabrication de nanoparticules, on isole les nanoparticules à partir de la suspension de particules en évacuant ladite suspension par la sortie (5) du compartiment d'homogénéisation (1) dans un récipient tampon puis on effectue en continu une ultrafiltration de ladite suspension.

Dans un autre mode réalisation du procédé selon l'invention pour la fabrication de microparticules, on isole les microparticules à partir de la suspension de particules en évacuant ladite suspension par la sortie (5) du compartiment d'homogénéisation (1) dans un récipient tampon puis on effectue en continu une filtration de ladite suspension.

Dans le procédé selon l'invention, la phase organique peut comprendre 1 à 30% de polymère dans au moins un solvant, mais au moins 2 à 25% et en tous les cas 5 à 20 %.

Le mélange polymère-substance active présent dans la phase organique peut comprendre 0,1 à 50% de substance active mais au moins 0,5 à 40% de substance active et en tous les cas 1 à 30% de substance active.

5

Dans le procédé selon la présente invention mettant en œuvre ledit dispositif, la phase organique peut être sous forme de solution, d'émulsion ou de suspension.

10 La phase organique est sous forme de solution lorsque la substance active est solubilisée avec les autres composés de la phase organique.

La phase organique est sous forme d'émulsion lorsque la substance active est solubilisée dans de l'eau puis émulsionnée avec les autres composés de 15 la phase organique.

Enfin la phase organique est sous forme de suspension lorsque la substance active n'est pas solubilisée et qu'elle se trouve sous forme dispersée dans la phase organique.

20

La substance active hydrosoluble peut notamment être un peptide, un polypeptide, une protéine ou respectivement un sel acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

25 Selon la présente invention, la substance active peut être la gonadotrophine (LHRH) ou un de ses dérivés (agonistes et antagonistes), la thyrotropine (TSH), la protireline (TRH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH), la parathyrine (PTH), l'insuline, la somatostatine ou un de ses dérivés, la

corticotropine (ACTH), une hormone de croissance (GH), la somatotrophine (GHRH), le peptide libérant l'hormone de croissance (GHRP), la

30 calcitonine, l'endorphine, un interféron, une interleukine, le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'erythropoïétine (EPO), un facteur stimulant une

colonie (G-CSF, GM-CSF, M-CSF), un facteur de croissance des nerfs (NGF), une somatomédine (IGF), un peptide amyline, la bone morphogenic protein (BMP), la sérotonine, le GABA, la superoxyde dismutase, un immunomodulateur (EGF, LPS), un anticancéreux tel que  
5 l'actinomycine D, le bléomycine, le busulfan, le carboplatine, la carmustine, le chlorambucile, le cisplatine, la cladribine, la cyclophosphamide, la cytarabine, la dacarbazine, la daunorubicine, la doxorubicine, l'estramustine, l'étoposide, la floxuridine, la fludarabine, la fluorouracile, l'hexamethylmélamine, l'hydroxyurée, l'idarubicine,  
10 l'ifosfamide, l'asparaginase, la lomustine, la méchloréthamine, le melphalan, le mercaptapurine, le méthotrexate, la mithramycine, la mitomycine C, la mitotane, la mitozantrone, l'oxaliplatin, la pentostatine, la procarbazine, la streptozocine, la teniposide, la thioguanine, la thiopeta, la vinblastine, la vincristine et semblables ; un antiviral ; un analgésique tel  
15 que le chlorhydrate de pétididine, le tartrate de lévorphanol, le chorhydrate de morphine, l'oxymorphine ; un anesthésique local tel que la lidocaïne, la xylocaïne et semblables ; un antiépileptique ; un antidépresseur ; un anticoagulant tel que l'héparine ; un antifongique ; un inhibiteur de la résorption osseuse tel un biphosphonate, l'alendronate, et  
20 semblables ; un antigène de bactéries, un virus, un antidiabétique ; un enzyme ; un acides nucléique ; un neuroleptique antipsychotique tel que l'olanzapine, le rispéridone, et semblables ; un inhibiteur de l'alpha-réductase tel que le finastéride ou le dutastéride ; un inhibiteur de l'aromatase tel que l'anastrozole et l'exémestane ; une hormone tel que  
25 l'insuline, les thyroxines, les estrogènes ; une substance pour la thérapie hormonale tel que le tamoxifène et le 4-OH tamoxifène ; une vitamine ; l'huperzine et ses dérivés .

La substance active peut être un sel de peptide. Elle peut être un mono-,  
30 di-, ou tri - sel. Selon la présente invention, le sel de peptide peut être un sel formé avec un acide inorganique tel que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide nitrique, par exemple. Il peut également être un sel

formé avec un acide organique, tel que, par exemple, l'acide carbonique, l'acide bicarbonate, l'acide succinique, l'acide acétique, l'acide propionique ou l'acide trifluoroacétique. De préférence, le sel de peptide est un sel formé avec un acide organique et de manière avantageusement préférée l'acide organique est l'acide acétique ou l'acide pamoïque.

La substance active préférée est l'olanzapine, l'alendronate, le tamoxifène, le 4-OH tamoxifène, et dérivés, les dérivés de la LHRH, en particulier le pamoate de triptoréline, les dérivés de la somatostatine, en particulier le pamoate de vapréotide, héparine, les neuroleptiques, la PTH, l'insuline, la calcitonine, les interférons, les interleukines, l'EPO, le CSF, l'oxaliplatine, les antidiabétiques tel que le glizipide, les inhibiteurs de l'alpha réductase, la thyroxine, les oestrogènes, l'huperzine et ses dérivés.

Selon la présente invention, le polymère utilisé est de préférence un polymère biodégradable ou biocompatible sélectionné parmi les acides poly-lactique, acides poly-glycoliques, les copolymères d'acides lactique et glycolique, les copolymère d'acide lactique et de caprolactone ou autres polymères biodégradables tels que d'autres polymères aliphatiques, acide poly-citrique, acide poly-malique, poly-succinates, poly-butylsuccinates, poly-fumarates, polyhydroxybutyrates, poly-caprolactones, poly-carbonates, poly-esteramides, poly-anhydrides, poly-amino acids, poly-orthoesters ou leurs co-polymères avec le PEG, poly-alkyl-cyanoacrylates, poly-etheresters, poly-dioxanones, copolymères avec le poly-éthylène glycol tels que par exemple les co-blocks PBS-PEG décrits dans WO 99/55760, les co-blocks PLA-PEG décrits dans US-5,766,635 ou les co-blocks PLGA-PEG, les poly-uréthanes biodégradables et les poly-phosphazènes ou leurs copolymères avec le PEG.

Des polymères non-biodégradables appropriés sont l'acide poly-acrylique, l'acide poly-méthacrylique, les copolymères de l'acide acrylique et de l'acide méthacrylique, l'éthylcellulose, l'acétylcellulose, nitrocellulose, etc. Ces polymères peuvent être des homopolymères ou

copolymères de deux monomères ou plus ou encore des mélanges de polymères.

De préférence, le polymère est sélectionné parmi le groupe comprenant les

5 copolymères de l'acide lactique et glycolique, l'acide poly-lactique, les copolymères d'acide poly-lactique et de caprolactone, les copolymères de poly-éthylène glycol ou poly-propylène glycol avec d'autres groupes tels que PBS-PEG, PLA-PEG ou co-blocks PLGA-PEG, poly-orthoesters et poly-phosphazènes et leurs copolymères avec le PEG.

10

Selon la présente invention, le solvant organique utilisé est choisi parmi les solvants non-miscibles ou peu miscibles à l'eau comme les esters tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle, les hydrocarbures halogénés tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le chloroéthane, le dichloroéthane, le trichloroéthane, les éthers tel que l'éther éthylique, l'éther isopropylique, les hydrocarbures aromatiques tel que le toluène, le xylène, les carbonates tel que le diethyl carbonate ou semblable.

De préférence, le solvant utilisé est un ester ou un hydrocarbure halogéné.

20

De préférence, le solvant utilisé est l'acétate d'éthyle.

Des solvants miscibles à l'eau tels que l'éthanol, le diméthylformamide le diméthylsulfoxyde, les pyrrolidones substituées comme le N-méthyl

25

pyrrolidone ou le propylène glycol peuvent être ajoutés aux solvants non miscibles à l'eau.

Dans un mode de réalisation du procédé selon l'invention, on peut utiliser les solvants mentionnés ci-dessus seuls ou mélangés.

30

Dans un mode préféré du procédé selon la présente invention, la phase organique comprend au moins

- comme substance active l'olanzapine, l'alendronate, le tamoxifène, le 4-OH tamoxifène, et dérivés, les dérivés de la LHRH, en particulier le pamoate de triptoréline, les dérivés de la somatostatine, en particulier le pamoate de vaptotide, héparine, les neuroleptiques, la PTH, l'insuline, la calcitonine, les interférons, les interleukines, l'EPO, le CSF, l'oxaliplatine, les antidiabétiques tel que le glizipide, les inhibiteurs de l'alpha réductase, la thyroxine, les oestrogènes, l'huperzine et ses dérivés,
- comme polymère, un copolymère de l'acide lactique et glycolique, l'acide poly-lactique, un copolymère d'acide poly-lactique et de caprolactone, un copolymère de poly-éthylène glycol ou un polypropylène glycol avec d'autres groupes tels que PBS-PEG, PLA-PEG ou co-blocks PLGA-PEG, poly-orthoesters et poly-phosphazènes et leurs copolymères avec le PEG, et
- comme solvant l'acétate d'éthyle.

15

Dans le procédé selon l'invention, la phase aqueuse peut comprendre 0,05 à 5% de tensio-actif et, au moins, 0,1 à 2%.

Selon la présente invention les tensio-actifs utilisés sont le polyvinyl pyrrolidone, l'alcool polyvinylique, le carboxyméthylcellulose, la lécithine ou la gélatine, des tensio-actifs anioniques tel que l'oléate de sodium, le stéarate de sodium ou le lauryl sulfate de sodium, des tensio-actifs non ioniques tels que les esters de sorbitane polyoxyéthyléné ou un dérivé d'huile de castor polyoxyéthylénée.

25

De préférence, le tensio-actif utilisé est l'alcool polyvinylique.

Les exemples ci-dessous sont là pour illustrer l'invention mais ne sont pas limitatifs.

Les dimensions des microparticules sont mesurées par granulométrie au laser à l'aide d'un appareil, le Mastersizer® (Malvern Instruments) et les dimensions des nanoparticules sont mesurées à l'aide d'un appareil, le Zetasizer® (Malvern Instruments).

5

Pour la préparation de la phase organique, on utilise un homogénéisateur tel que le Polytron PT 3000 /PT 3100.

Le taux d'encapsulation est mesuré par une méthode analytique appropriée, par exemple par méthode HPLC-UV suite à une extraction dans du phosphate de triéthanolamine (TEAP) pour les peptides, ou encore par spectrophotométrie UV-visible après solubilisation complète dans le diméthyl formamide (DMF) pour l'olanzapine.

15 Le rendement d'encapsulation exprimé en % correspond au ratio entre le taux d'encapsulation mesuré et le taux d'encapsulation théorique.

20 La description de la présente invention est faite en référence aux dessins sur lesquels :

La figure 1 est une représentation schématique du dispositif selon la présente invention pour la fabrication de microparticules ou de nanoparticules,

25 la figure 2 est une représentation schématique du volume (A) du dispositif selon la présente invention pour la fabrication de microparticules ou de nanoparticules,

30 la figure 3 est une: représentation schématique du volume (B) délimité entre la paroi (8) du compartiment d'homogénéisation (1) et l'extrémité (9)

du système mélangeur (4) dans le dispositif selon la présente invention pour la fabrication de microparticules ou de nanoparticules,

la figure 4 est une représentation schématique du système mélangeur (4)  
5 constitué par un rotor (11) / stator (12) et compris dans la chambre d'homogénéisation (1), et

la figure 5 est une photo de nanoparticules fabriqués selon la mise en œuvre du procédé selon la présente invention.

.10

#### Exemple 1

15 On prépare des microparticules d'acétate de vapréotide dans du PLGA 50/50 de faible poids moléculaire.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinyle et 245 g  
20 d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2 g de polymère 50/50 D,L lactide-co-glycolide (PLGA) dans 8 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique. Le polymère PLGA présente une  
25 viscosité inhérente de 0,17 dl/g correspondant à un poids moléculaire moyen de 10 000.

On dissout 329 mg d'acétate de vapréotide sous agitation magnétique dans 800 µl de DMSO ( diméthylsulfoxyde) puis on incorpore cette solution à la phase organique ci-dessus. On obtient une solution (phase  
30 organique) homogène.

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée (2), la canule, à un débit de 10 g/min, 11,1 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'acétate de vapréotide par filtration sur membrane 1,2  $\mu\text{m}$ .

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 9,4% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 75%. Le diamètre moyen des particules est de 25  $\mu\text{m}$ .

25

### Exemple 2

On prépare des microparticules d'acétate de vapréotide dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire de 35 000 et ayant une viscosité inhérente 0,34 dl/g.

30

Pour cela, on prépare la phase aqueuse et la phase organique comme mentionné ci-dessus à l'exemple 1.

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1)

5 par l'entrée (2), la canule, à un débit de 10 g/min, 11,1 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et

10 extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'acétate de vapréotide par filtration sur membrane 1,2

15 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

20

Le taux d'encapsulation mesuré est de 8.5% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 68%. Le diamètre moyen des particules est de 30 µm.

25

### Exemple 3

On prépare des microparticules de pamoate de vapréotide dans du PLGA

30 50/50 de poids moléculaire de 35 000.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinyl et 245 g d'eau.

- 5 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère 50/50 poly( D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 8 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.  
On suspend 700 mg de pamoate de vapréotide dans 8 g d'acétate d'éthyle au polytron à 20000 rpm pendant 3 minutes puis on incorpore cette
- 10 suspension à la solution organique ci-dessus et l'ensemble est homogénéisé au polytron à 3000 rpm pendant 20 secondes.

On utilise le dispositif selon l'invention.

- 15 On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée (2), la canule, à un débit de 10 g/min, 20,7 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.
- 20 De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole  
25 les microparticules d'acétate de vapréotide par filtration sur membrane 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

- 30 On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 10% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 96%. Le diamètre moyen des particules est de 32 µm.

5

#### Exemple 4

On prépare des microparticules d'olanzapine dans du PLGA 50/50 de  
10 poids moléculaire de 35 000.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinyl et 245 g d'eau.

15

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2 g de polymère 50/50 poly( D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 8 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

20 On dissout 225 mg d'olanzapine dans la phase organique.

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1)  
25 par l'entrée (2), la canule, à un débit de 10 g/min, 10,2 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et  
30 extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'olanzapine par filtration sur membrane 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

5

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 6,9% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 68%. Le diamètre moyen des 10 particules est de 44 µm.

#### Exemple 5

15

On prépare des microparticules d'acétate de triptoréline dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire de 35 000.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation 20 magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinyle et 245 g d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2 g de polymère 50/50 poly(D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 4 g 25 d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On suspend 200 mg d'acétate de triptoréline au polytron à 20000 rpm dans 4 g d'acétate d'éthyle puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-dessus. L'ensemble est homogénéisé au Polytron à 3000 rpm

30

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation

(1) par l'entrée (2) qui est une canule, à un débit de 10 g/min, 10,2 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

5

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

10 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'acétate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

15

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 8,9% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 100%. Le diamètre moyen des

20 particules est de 45 µm.

### Exemple 6

25

On prépare des microparticules de calcitonine de saumon dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire moyen 35000.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation  
30 magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinyle et 245 g d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2 g de polymère 50/50 poly(D,L lactide-co-glycolide )(PLGA) dans 4 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

- 5 On suspend 200 mg de calcitonine de saumon dans 4 g d' acétate d'éthyle à l'aide d'un Polytron à 20 000 rpm puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-dessus. L'ensemble est homogénéisé au Polytron à 3000 rpm pendant 20 secondes.
- 10 On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée («2) qui est une canule, à un débit de 10 g/min, 11,1 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) a une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

- 20 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de calcitonine de saumon par filtration sur membrane 1,2 µm.
- 25 Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le diamètre moyen dees particules est de 40 µm.

Exemple 7

5 On prépare des microparticules d'alendronate de sodium dans du PLGA  
50/50 de poids moléculaire moyen environ 35000.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinyle et 245 g  
10 d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère 50/50 poly (D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 8 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

15 On suspend 200 mg d'alendronate de sodium dans 8 g d'acétate d'éthyle à l'aide d'un Polytron à 20000 rpm puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-dessus. L'ensemble est homogénéisé au Polytron à 3000 rpm pendant 20 secondes.

20 On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée (2) qui est une canule, à un débit de 10 g/min, 11,1 g de la  
25 phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor  
30 (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de calcitonine de saumon par filtration sur membrane 1,2 µm.

5 Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le diamètre moyen des particules est de 46 µm.

10

#### Exemple 8

15 On prépare des microparticules d'acétate de triptoréline dans du PLGA 50/50 de poids moléculaire environ 35000.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinyl et 245 g  
20 d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2 g de polymère 50/50 poly(D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 8 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

25

On dissout 100 mg d'acétate de triptoréline dans 1,3 g de solution de Tween 80 à 20% puis on émulsionne cette solution dans la phase organique ci-dessus à l'aide du Polytron à 15000 rpm pendant 3 minutes.

30 On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 10 g/min, 10,1 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 150 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

5

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

10 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules d'acétate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

15

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

20 Le taux d'encapsulation mesuré est de 5,8% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 100%. Le diamètre moyen des particules est de 19 µm.

### Exemple 9

25

On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans du PLGA 85/15 d'un poids moléculaire moyen d'environ 74 000.

30 Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 100 g d'alcool polyvinyl et 4900 g d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère 85/15 poly(D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 15 g de dichlorométhane sous agitation magnétique.

5 On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g de dichlorométhane sous agitation magnétique puis on incorpore cette solution à la phase organique ci-dessus.

On utilise le dispositif selon l'invention.

10 On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, 30 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 850 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

15 De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

20 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

25 On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 12,54% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 90%. Le diamètre moyen des 30 particules est de 70 µm.

Exemple 10

On prépare des nanoparticules d'olanzapine dans du PLGA 50/50 de  
5 poids moléculaire de 35000.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 5 g d'alcool polyvinyl et 245 g d'eau.

10

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 2 g de polymère 50/50 poly(D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 8 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

15 Puis on dissout 225 mg d'olanzapine dans la phase organique ci-dessus.

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1)  
20 par la canule (2), à un débit de 10 g/min, 10,2 g de la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et  
25 extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 40 m/s soit 30 000 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les nanoparticules de 230 nm d'olanzapine par centrifugation et filtration.

30

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 3,3% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 33%. Le diamètre moyen des particules est de 230 nmm.

5

Exemple 11

On prépare des nanoparticules d'olanzapine dans du PBS-PEG de poids moléculaire d'environ 30 000.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 40 g d'alcool polyvinyle et 1200 g d'eau.

15

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 0,9 g de polymère PBS-PEG ayant une viscosité de 0,64 dl/g (tel que réaliser dans l'exemple 10 de la demande de brevet WO 99/55760) et 100 mg d'olanzapine dans 19 g de dichlorométhane sous agitation magnétique.

20

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 10.9ml/mn, 22g de phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 400 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 40 m/s soit 30 000 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les nanoparticules d'olanzapine par filtration sur 0,22 µm.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 3% ce qui correspond à un  
5 rendement d'encapsulation d'environ 30%. Le diamètre moyen des particules est de 50 nm.

10

### Exemple 12

On prépare des microparticules de décapetyl de pamoate dans du PLGA 85/15 d'un poids moléculaire de 74 000.

15 Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 100 g d'alcool polyvinyl et 4900 g d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g  
20 de polymère 85/15 poly( D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 15 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On disperse au Polytron (20000rpm, 6 minutes) 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d' acétate d'éthyle puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-dessus.

25

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que  
30 préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

5 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

10 On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 11.27% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 80%. Le diamètre moyen des 15 particules est de 33,9 µm.

### Exemple 13

20 On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans du PLGA 85/15 d'un poids moléculaire de 74 000.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation 25 magnétique à une température de 40°C, 10 g d'alcool polyvinyle et 1990 g d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère 85/15 poly(D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 15 g 30 d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d'acétate d'éthyle au Polytron 20000 rpm, 6 minutes, puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-dessus.

5 On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

15

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2 µm.

20 Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 12,4% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 89%. Le diamètre moyen des particules est de 46,2 µm.

Exemple 14

On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans du PLGA 90/10 d'un poids moléculaire environ 30 000.

5

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 40 g d'alcool polyvinyle et 1960 g d'eau purifiée.

10 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère 90/10 poly (D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) dans 15 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.  
On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d'acétate d'éthyle au polytron 20000 rpm , 6 minutes, puis on incorpore cette  
15 solution à la phase organique ci-dessus.

On utilise le dispositif selon l'invention.

20 On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

25 De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

30 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 10,5% ce qui correspond à un  
5 rendement d'encapsulation d'environ 75%. Le diamètre moyen des particules est de 20,7 µm.

10

#### Exemple 15

On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans du PLA depoids moléculaire environ 30 000.

15 Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 40 g d'alcool polyvinyle et 1960 g d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g  
20 de polymère poly( D,L lactide)- (PLA) dans 15 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d'acétate d'éthyle au polytron 20000 rpm, 6 minutes, puis on incorpore cette solution à la phase organique ci-dessus.

25

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que  
30 préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) a une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

5 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

10 On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 10% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 71%. Le diamètre moyen des 15 particules est de 21,6 µm.

#### Exemple 16

20 On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans du PLA d'un poids moléculaire environ 70 000.

25 Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 40 g d'alcool polyvinyle et 1960 g d'eau.

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g 30 de polymère poly(D,L lactide)- (PLA) dans 15 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d'acétate d'éthyle au Polytron à 20000 rpm, 6 minutes, puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-dessus.

5 On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

15

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2 µm.

20 Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le taux d'encapsulation mesuré est de 11,5% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 82%. Le diamètre moyen des particules est de 32,1 µm.

Exemple 17

On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans du PLA d'un poids moléculaire environ 20 000.

5

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 40 g d'alcool polyvinyl et 1960 g d'eau.

10 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère poly( D,L lactide)-(PLA)dans 15 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d'acétate d'éthyle au Polytron à 20000 rpm, 6 minutes, puis on incorpore cette 15 suspension à la phase organique ci-dessus.

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) 20 par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

25 De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) a une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole 30 les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

5 Le taux d'encapsulation mesuré est de 8,83% ce qui correspond à un rendement d'encapsulation d'environ 63%. Le diamètre moyen des particules est de 22,2 µm.

10

#### Exemple 18

On prépare des microparticules de pamoate de triptoréline dans un co-polymère 75/25 poly(D,L-lactide-co-ε-caprolactone) (PLA-PCL) d'un poids moléculaire de 80 000.

15

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 40 g d'alcool polyvinyl et 1960 g d'eau.

20 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4 g de polymère co-polymère 75/25 poly(D,L-lactide-co-ε-caprolactone) (PLA-PCL) dans 15 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.  
On suspend 1000 mg de pamoate de triptoréline dans 10 g d'acétate d'éthyle puis on incorpore cette suspension à la phase organique ci-dessus.

25

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par la canule (2), à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 200 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

30

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) a une vitesse tangentielle de 4,4 m/s soit 5500 rpm.

- 5 On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les microparticules de pamoate de triptoréline par filtration sur membrane 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée.

- 10 On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le diamètre moyen des particules est de 35,2 µm.

15

#### Exemple 19

On prépare des microparticules d'héparine de bas poids moléculaire.

- 20 Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 260 g d'alcool polyvinyl et 12740 g d'H<sub>2</sub>O MilliQ.

- 25 Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 4,26 g d'un mélange comprenant 50% de polymère 50/50 poly( D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) de viscosité 0,5 dl/g et 50% de polymère Eudragit RS PO dans 83,5 g d' acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

- 30 On suspend 750 mg de nadroparine dans 16,7 ml d'eau purifiée puis on émulsifie cette solution dans la phase organique à l'aide du Polytron (15000 rpm, 90 secondes).

On utilise le dispositif selon l'invention.

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée (2), la canule, à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle  
5 que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 650 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor  
10 (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 3,2 m/s soit 4000 rpm.

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les particules par filtration sur membrane 1,2 µm.

15 Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée..

On peut ensuite congeler et lyophiliser lesdites particules.

Le diamètre moyen des microparticules est de 23 µm.

20

#### Exemple 20

25 On prépare des microparticules d'interferon.

Pour cela, on prépare la phase aqueuse en mélangeant, sous agitation magnétique à une température de 40°C, 120 g d'alcool polyvinyle et 5880 g d'H<sub>2</sub>O MilliQ.

30

Parallèlement on prépare la phase organique en dissolvant totalement 1,98 g d'un mélange comprenant 50% de polymère 50/50 poly( D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) de viscosité 0.5 dl/g et 50% de polymère Eudragit RS PO dans 39 ml d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.

5

7 ml de la solution d'interferon est préparée en mélangeant 381 µl de la solution d'interferon alpha 17 dans du tampon phosphate pH 8 (1,83 mg protein / ml), 280 µl de solution de serum albumin humain (50 mg/ml) dans du tampon phosphate pH 8 et 6939 µl de tampon phosphate pH 8.

10

On émulsifie la solution d'interferon ainsi préparée dans la phase organique à l'aide d'un Polytron (15000 rpm, 90 secondes).

On utilise le dispositif selon l'invention.

15

On délivre simultanément dans le compartiment d'homogénéisation (1) par l'entrée (2), la canule, à un débit de 5 ml/min, la phase organique telle que préparée ci-dessus et par l'entrée (3), à un débit de 590 ml/min, la phase aqueuse telle que préparée ci-dessus.

20

De manière à former simultanément une émulsion des deux phases et extraire le solvant de la phase organique, on fait tourner le système rotor (11) / stator (12) à une vitesse tangentielle de 2,4 m/s soit 3000 rpm.

25

On obtient ainsi une suspension de particules à partir de laquelle on isole les particules par filtration sur membrane 1,2 µm.

Les particules sont lavées avec de l'eau purifiée..

30 On peut ensuite lyophiliser lesdites particules.

Le diamètre moyen des microparticules est de 19,1 µm.

5

### Contre-Exemple 21

On utilise le procédé ainsi qu'un homogénéisateur de type Silverson tels que décrits et décrits dans EP 0471 036.

- 10 On prépare une phase aqueuse en mélangeant sous agitation magnétique 10 g de PVA (alcool polyvinyle), 0,847 g de sodium hydrogénophosphate déshydraté et 489 g de H<sub>2</sub>O MilliQ. Enfin on ajoute 39g d'acétate d'éthyle de manière à stabiliser le pH à 8,9.
- 15 Parallèlement, on prépare une phase organique en dissolvant 3,4 g de polymère 50/50 poly( D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) de viscosité 0,34 dl/g dans 3,4 g d'acétate d'éthyle sous agitation magnétique.  
On dissout également 571 mg d'acétate de leuprolide dans 1,549 g de DMSO.
- 20 On mélange cette solution contenant l'acétate de leuprotide dans la phase organique sous agitation magnétique.
- 25 On pompe la phase organique ainsi préparé dans l'homogénéisateur de type Silverson équipé d'un rotor à 4 pales tournant à 400 rpm.
- Parallèlement, on pompe également la phase aqueuse dans cet homogénéisateur à une vitesse de 127 ml/min.
- 30 On obtient ainsi une première émulsion, appelée émulsion primaire. On extrait une partie du solvant contenu dans cette émulsion primaire à la

sortie de l'homogénéisateur Silverson en pompant de l'eau purifiée à un débit de 1790 ml/min.

On obtient ainsi une suspension de microsphères que l'on collecte dans un 5 récipient contenant 500 ml d'eau purifiée dans lequel on laisse ladite suspension sous agitation magnétique pendant 15 min, de manière à extraire le solvant restant contenu dans cette suspension.

10 Finalement on filtre la suspension de particules, de manière à obtenir des particules individualisées que l'on lyophilise.

Les particules ainsi obtenues sont de forme allongée et non homogène et le tamisage sur 106 µm est difficile.

Revendications

1. Dispositif pour la fabrication en continu de microparticules ou de nanoparticules à partir au moins d'une phase aqueuse et d'une phase organique, constitué par un compartiment d'homogénéisation (1) comprenant au moins une entrée (2) pour délivrer la phase organique, une entrée (3) pour délivrer la phase aqueuse, un système mélangeur (4) et une sortie (5), caractérisé en ce que
  - a) l'entrée (2) est une canule pour délivrer la phase organique et est positionnée axialement à l'axe dudit système mélangeur (4),
  - b) l'embout (6) de ladite canule est dans un volume (A) délimité par le système mélangeur (4) dans le compartiment d'homogénéisation (1),
  - c) l'embout (7) de l'entrée (3) est dans le volume (B) délimité entre la paroi (8) du compartiment d'homogénéisation (1) et l'extremité (9) du système mélangeur (4), et
  - d) la sortie (5) est dans la paroi supérieure du compartiment d'homogénéisation.
2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que la canule est fermée ou non à son embout (6) et présente des perforations (10).
3. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que le nombre de perforations (10) est de 1 à 20.
4. Dispositif selon l'une des revendications 2 et 3, caractérisé en ce que les perforations (10) sont de 0,01 mm à 1 mm.
5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le système mélangeur (4) est un rotor (11)/ stator (12).

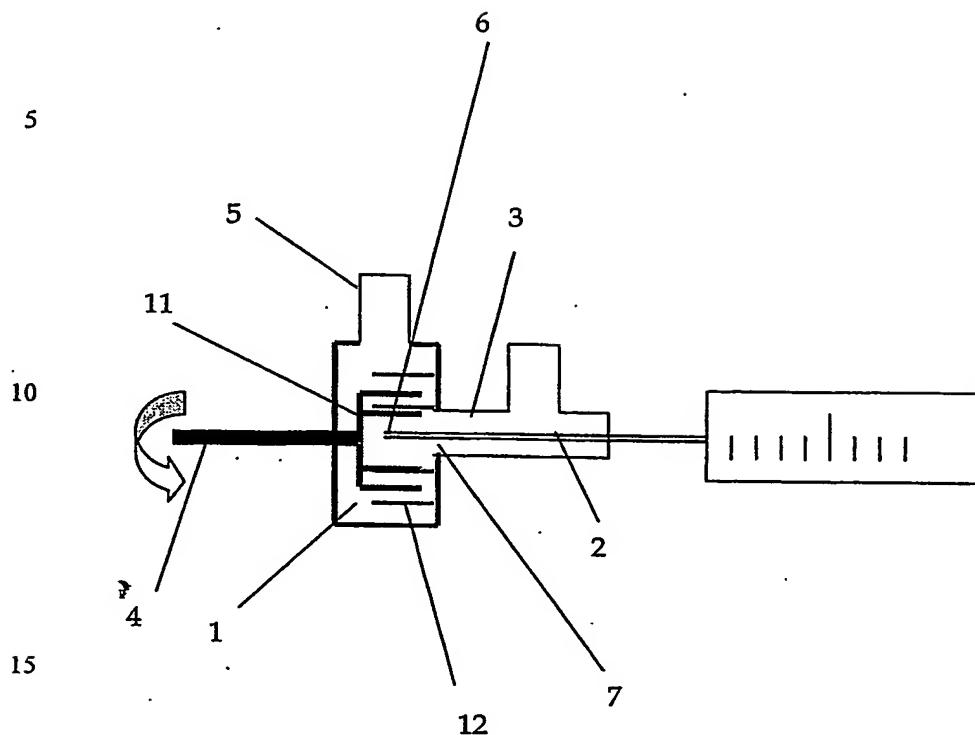
6. Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que le rotor (11) / stator (12) comprend au moins une rangée de dents (13) et que l'espacement (14) entre les dents (13) est de 1 à 4 mm.
- 5 7. Dispositif selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que les dimensions du système de rotor (11) / stator (12) sont telles que ledit système occupe 4% à 40% du volume du compartiment d'homogénéisation (1).
- 10 8. Procédé en continu de fabrication de microparticules ou de nanoparticules mettant en œuvre le dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on délivre simultanément une phase organique comprenant au moins une substance active, un polymère et un solvant par l'entrée (2) qui est une canule et une phase aqueuse comprenant au moins un surfactant par l'entrée (3) dans le compartiment d'homogénéisation (1) dans lequel le système rotor (11) / stator (12) a une vitesse tangentielle de 1,5 m/s à 50 m/s permettant simultanément la formation d'une émulsion desdites phases et une extraction du solvant contenu dans la phase organique, de manière à obtenir une suspension de particules à partir de laquelle on isole les nanoparticules ou les microparticules.
- 20 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on délivre la phase organique par la canule qui est fermée ou non à son embout (6) et présente des perforations (10), de manière à disperser radialement ladite phase dans la phase aqueuse dans le compartiment d'homogénéisation (1).
- 25 30 10. Procédé selon l'une des revendications 8 et 9, dans lequel on isole les nanoparticules à partir de la suspension de particules en évacuant ladite suspension par la sortie (5) du compartiment

d'homogénéisation (1) dans un récipient tampon puis on effectue en continu une ultrafiltration de ladite suspension.

11. Procédé selon l'une des revendications 8 et 9, dans lequel on isole les  
5 microparticules à partir de la suspension de particules en évacuant ladite suspension par la sortie (5) du compartiment d'homogénéisation (1) dans un récipient tampon puis on effectue en continu une filtration de ladite suspension.

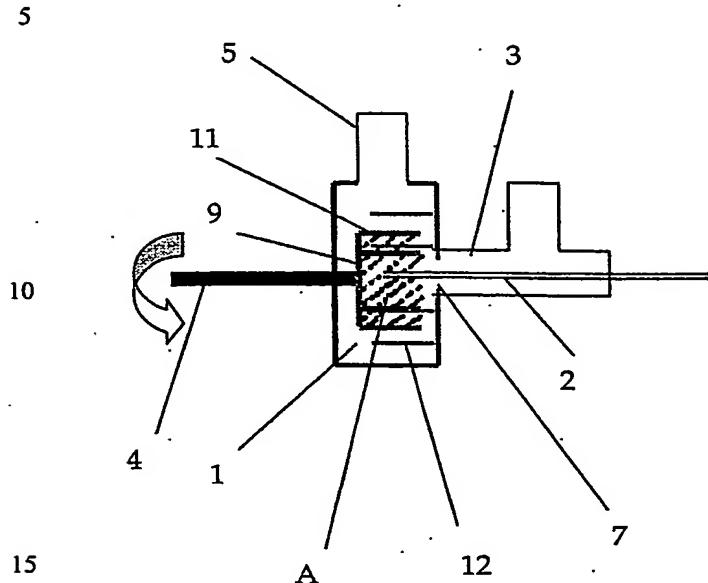
Abrégé

Dispositif pour la fabrication en continu de particules, constitué par un  
compartiment d'homogénéisation (1) comprenant au moins une entrée (2),  
une entrée (3), un système mélangeur (4) et une sortie (5).



20

25 **Figure 1 :** représentation schématique du dispositif selon la présente invention pour la fabrication de microparticules ou de nanoparticules.



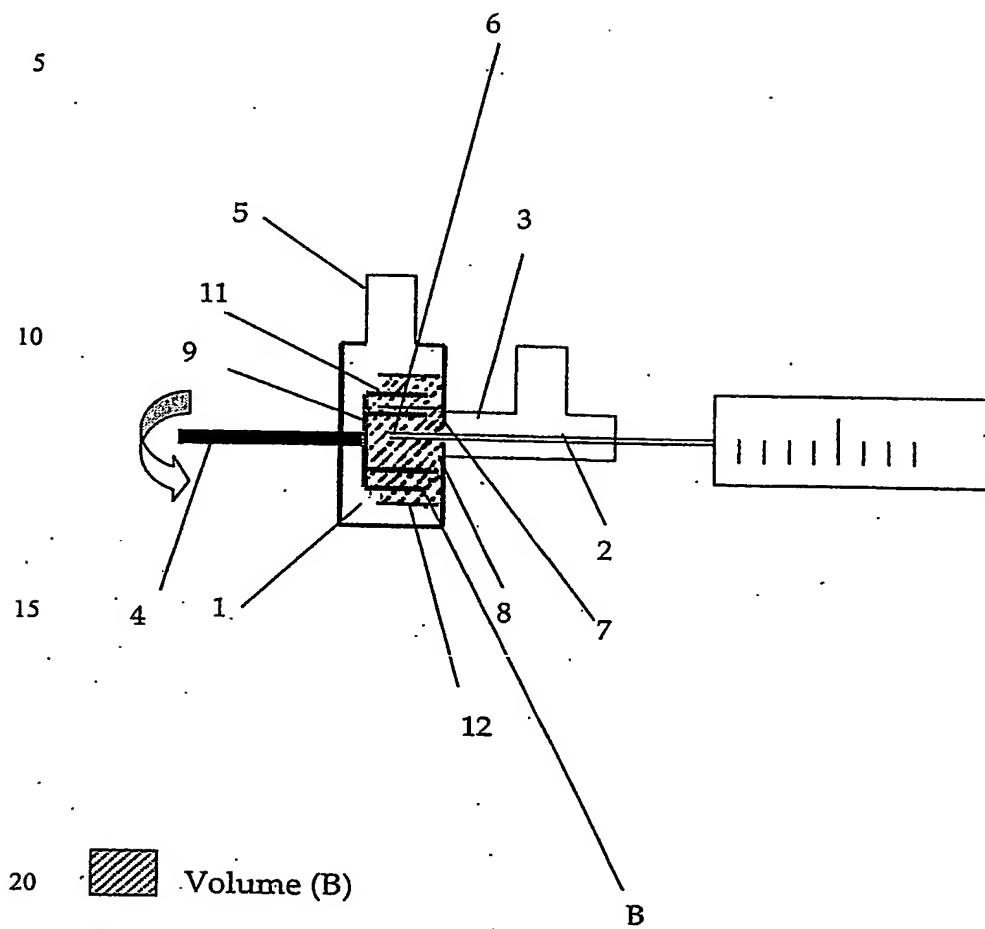
Volume (A)

20

25

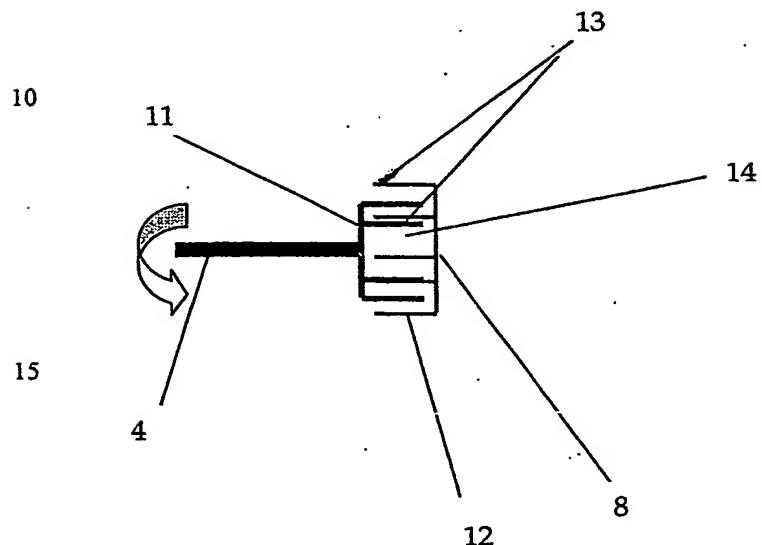
Figure 2 : représentation schématique du volume (A) du dispositif selon la présente invention pour la fabrication de microparticules ou de nanoparticules.

30



25 **Figure 3 :** représentation schématique du volume (B) délimité entre la paroi (8) du compartiment d'homogénéisation (1) et l'extrémité (9) du système mélangeur (4) dans le dispositif selon la présente invention pour la fabrication de microparticules ou de nanoparticules.

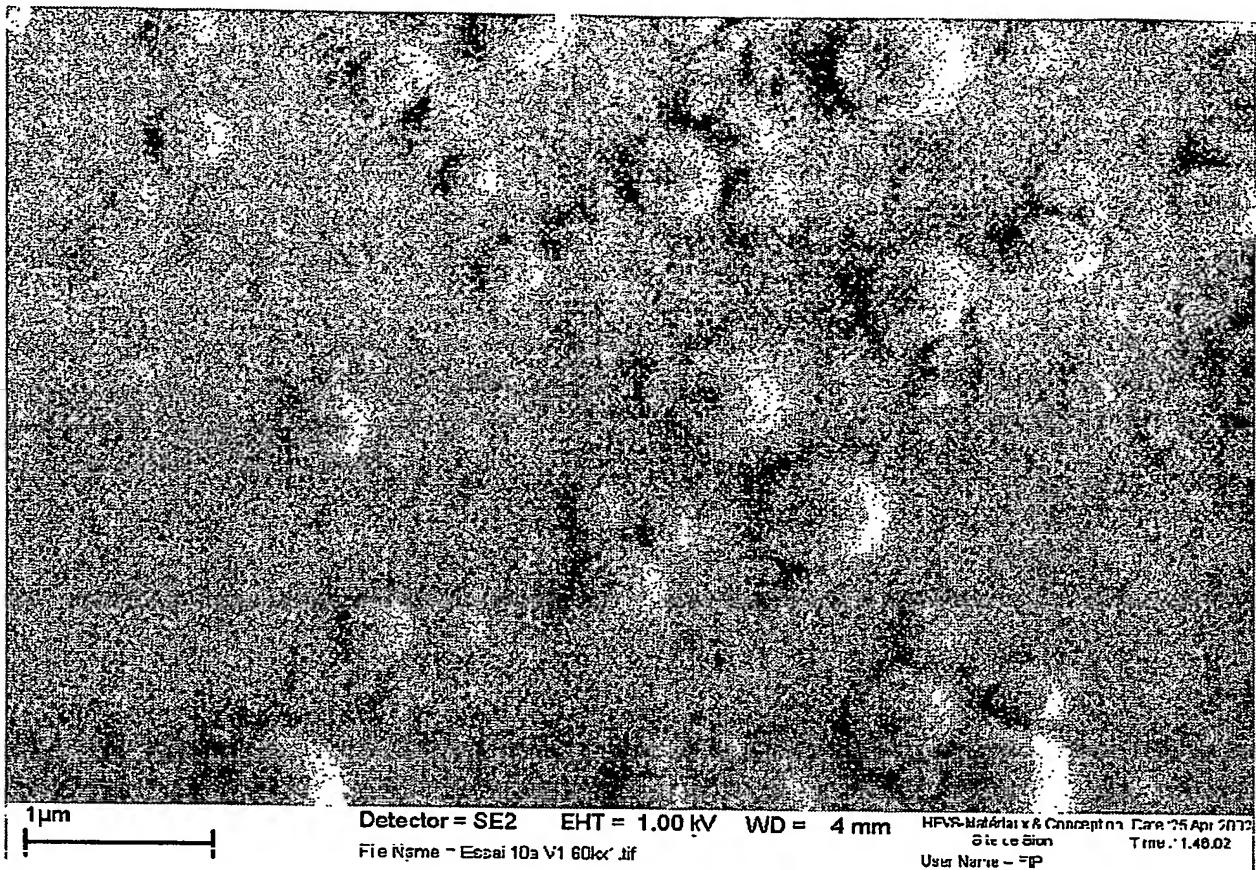
5



20

**Figure 4 :** représentation schématique du système mélangeur (4) étant un rotor (11) / stator (12) et compris dans la chambre d'homogénéisation (1).

25



5

Figure 2 : photo de nanoparticules fabriqués selon la mise en œuvre du procédé selon la présente invention et son dispositif.

10

PC /IB2004/003151



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**